

Síndrome Metabólica
e
Risco Cardiovascular

Lição (sumário pormenorizado)



Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira

Coimbra 2010

Isabel Vitória Neves de Figueiredo Santos Pereira

Síndrome Metabólica
e
Risco Cardiovascular

Coimbra 2010

Sumário pormenorizado da lição sobre um tema do âmbito do conhecimento da Farmacologia, elaborado de acordo com a alínea c) do Artigo 5º do Decreto-Lei nº 239/2007, de 19 de Junho, para apreciação na prestação de provas para atribuição do título de Agregada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no Grupo de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos.

Índice

1 – Justificação do tema	4
2 – Objectivos	9
3 – Sumário pormenorizado da lição de síntese	10
4 – Bibliografia	21

Justificação do tema

O aumento global das doenças cardiovasculares (DCV) é resultado de uma transformação sem precedentes nas causas de morbilidade e mortalidade ocorridas durante o século XX. Conhecida como transformação epidemiológica, esta mudança foi determinada pela industrialização, pela urbanização e pelas alterações do estilo de vida, ocorrendo em todo o mundo e atingindo todas as raças, grupos étnicos e culturas.

Em 1990 as DCV foram responsáveis por 28% dos 50,4 milhões de mortes em todo o mundo, em 2001 por 29% e em 2030, quando se espera que a população mundial atinja 8,2 mil milhões de pessoas, estima-se que 32% das mortes sejam causadas pelas DCV. Embora o nosso conhecimento sobre estas doenças tenha aumentado de forma considerável, continuam a ter enorme impacto na nossa sociedade. O excesso de peso e a obesidade (Ob) aumentam de forma alarmante (Grundy 2004; Stein & Colditz 2004). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 1 bilião de adultos em todo o mundo preenchem as definições de excesso de peso e pelo menos 300 milhões preenchem os critérios de Ob clínica (Haslam & James 2005). A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e a hipertensão arterial (HTA), principais factores de risco cardiovascular (FR-CV), têm aumentado significativamente nas últimas décadas, em paralelo com as alterações do estilo de vida nas sociedades ocidentais.

Em Portugal o problema é também relevante, não só no que diz respeito à doença coronária (DC), como particularmente no que concerne ao acidente vascular cerebral (AVC), cuja incidência é das mais elevadas a nível mundial (Fiuza *et al.*, 2008; Correia *et al.*, 2004).

A prevenção cardiovascular, seja ela primária ou secundária, deve centrar-se no controlo destes factores de risco individuais. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença aterosclerótica, dos FR-CV e da modulação da história natural da doença deve assumir grande relevância, conduzindo ao desenvolvimento de estratégias de prevenção orientadas.

Síndrome Metabólica:***prevalência e implicações no Risco Cardiovascular***

Neste contexto, a Síndrome Metabólica (SM), considerada como sendo uma associação de factores de risco de origem metabólica que inclui Ob abdominal (ObA), dislipidemia aterogénica, elevação da pressão arterial (TA) e anomalias do metabolismo glucídico, associados a um estado pró-trombótico e pró-inflamatório de evolução progressiva, com agregação adicional de outros factores de risco, apresenta elevado valor preditivo do risco de DM2 e de DCV (Qiao *et al.*, 2009; Zambom *et al.*, 2009; Ford *et al.*, 2008a; Ford *et al.*, 2008b, Mannucci *et al.*, 2008; Chien *et al.*, 2007; Gami *et al.*, 2007; Nilsson *et al.*, 2007; Qiao *et al.*, 2007; The DECODE 2006; Galassi *et al.*, 2006; Ford 2005; Wannamthee *et al.*, 2005).

Existem várias definições de SM. De uma forma geral, a maioria destas definições engloba os seguintes critérios básicos: Ob/ObA, hipertrigliceridemia, níveis baixos de lipoproteínas de alta densidade (HDLc), HTA e alteração do metabolismo glucídico (Alberti & Zimmet 1998; NCEP ATP III 2002; Grundy 2004; Alberti *et al.*, 2005; Grundy *et al.*, 2005; Alberti *et al.*, 2006).

Efectivamente, uma melhor compreensão da noção de que os FR-CV tendem a ocorrer em agregação, conduz a que a presença de um elemento integrante da síndrome identificado num determinado indivíduo seja imperativo para a pesquisa e reconhecimento de outras situações clínicas concretas, conduzindo deste modo à introdução precoce de medidas terapêuticas, sejam elas farmacológicas ou não.

A prevalência da SM tem aumentado globalmente. Estima-se que 20-25% da população mundial seja portadora desta síndrome (IDF 2006). Diversos estudos epidemiológicos têm detectado grande variabilidade na prevalência de SM a nível mundial em função da área geográfica, sexo e grupo etário, sugerindo a relevância de factores genéticos e ambientais no risco, bem como a influência dos diferentes critérios de diagnóstico aplicados. Nos EUA, os dados do NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) demonstraram que 7% dos indivíduos com idades compreendidas entre 20-29 anos, 42% dos indivíduos com

idades compreendidas entre 60-69 anos e 44% dos indivíduos com idade superior a 70 anos possuem SM. A prevalência global é de 23,7%. Este estudo, que envolveu 8814 adultos residentes nos EUA, mostrou que a incidência aumenta com a idade, principalmente a partir dos 40 anos. Foi possível verificar variações significativas em função da etnia, sendo a SM mais prevalente nos hispânicos (31,9%) do que nos caucasianos (23,8%) e afro-americanos (21,6%). O mesmo estudo mostrou idêntica prevalência entre os dois sexos mas constatou, entre os caucasianos, predomínio do sexo masculino, enquanto que verificou um predomínio do sexo feminino nos afro-americanos e hispânicos (Ford *et al.*, 2002).

Nos EUA a prevalência da SM tem vindo a aumentar de forma estável, especialmente em adultos, em parte devido ao crescente à-vontade dos clínicos com o diagnóstico, mas também como resultado do aumento da prevalência dos factores de risco como a ObA (Ford *et al.*, 2004). Outros estudos sugerem que a prevalência nas sociedades ocidentais é elevada e exhibe uma tendência crescente, como consequência da epidemia de Ob, em particular nos grupos etários mais jovens (Weiss *et al.*, 2004).

Na Europa, tendo como base o estudo DECODE, são registadas prevalências da SM de 15,7% em homens e 14,2% em mulheres (Hu G *et al.*, 2004).

Em Portugal têm sido efectuados estudos regionais (van Hofe *et al.*, 1998; Santos *et al.*, 2004) sobre a prevalência da SM. Recentemente, foi documentado o aumento da prevalência do excesso de peso e Ob numa amostra representativa de 8116 residentes em Portugal continental, estimando-se que estes indicadores atinjam já 53,6% (excesso de peso: 39,4%; Ob: 14,2%) (do Carmo *et al.*, 2008). O primeiro estudo sobre a prevalência da SM e das suas implicações no risco cardiovascular – Estudo Valsim (Fiuza *et al.*, 2008) – mostrou que nos utentes adultos dos Cuidados de Saúde Primários esta é elevada, atingindo 27,5%. No total foram incluídos os dados de 16856 doentes com idade média de $58 \pm 15,1$ anos. Os resultados do estudo indicaram uma prevalência mais elevada nas mulheres (28,7%) do que nos homens (26%). A nível da distribuição geográfica, a prevalência da SM exibiu significativas

variações regionais, sendo mais prevalente no Alentejo, Madeira e região Centro e menos prevalente no Algarve, Lisboa, Vale do Tejo e Açores.

Numerosos estudos estabeleceram a SM como importante marcador de risco cardiovascular (Qiao *et al.*, 2009; Zambom *et al.*, 2009; Chien *et al.*, 2007; Gami *et al.*, 2007; Nilsson *et al.*, 2007; Qiao *et al.*, 2007; The DECODE 2006; Galassi *et al.*, 2006; Ford 2005; Wannamthee *et al.*, 2005). Em 2002, Lakka e colaboradores já mostravam que as DCV e a mortalidade geral apresentavam-se aumentadas em homens de meia-idade com SM, mesmo em indivíduos sem DC ou DM diagnosticados. Num estudo com 4483 doentes, com idades compreendidas entre 35-70 anos, foi avaliada a relação entre a SM, definida pelos critérios da OMS (Alberti & Zimmet 1998), e o risco vascular (Lakka *et al.*, 2002). Os doentes que preenchiam os critérios apresentavam um aumento de risco 3 vezes superior de DC e AVC (Lakka *et al.*, 2002; Isomaa *et al.*, 2001; IDF 2006). A mortalidade cardiovascular foi de 12% nos doentes com SM comparativamente a 2,2% dos indivíduos que não preenchiam os critérios de definição da OMS. Dos vários critérios da definição da OMS, a microalbuminúria conferiu o maior risco de mortalidade cardiovascular, com um aumento de risco relativo de 2,88 (Isomaa *et al.*, 2001). Num estudo de coorte de doentes que participaram no *Framingham Heart Study* foi avaliado o risco de DCV e de DC em doentes com SM (Wilson *et al.*, 2005). Nos homens, o risco relativo foi de 2,88 para a DCV e 2,54 para a DC; nas mulheres, a SM associou-se a um risco relativo de 2,25 para a DCV e 1,54 para a DC. Em 2005 Ford, numa análise de vários estudos prospectivos, avaliou o impacto do risco metabólico sobre o risco relativo de mortalidade por todas as causas e DCV. Nos estudos que utilizaram a definição exacta da *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATP III 2002), a SM associou-se a um risco relativo de 1,27 para a mortalidade por todas as causas e a um risco relativo de 1,65 para a DCV. Nos estudos que utilizaram a definição da OMS, a SM associou-se a um risco relativo de 1,37 para a mortalidade por todas as causas, a um risco relativo de 1,93 para a DCV e de 2,60 para a DC. O mesmo se observa num estudo epidemiológico para

avaliação do impacto da SM na Ásia, registando-se não só um aumento do risco de DC como de AVC nos doentes portadores desta síndrome (Pan *et al.*, 2008).

Independentemente do critério utilizado para o diagnóstico destes doentes, observa-se que a SM é um importante factor de risco para os eventos cardiovasculares. Para além disso, é também um importante factor preditivo do desenvolvimento de DM (Ford *et al.*, 2008a; Ford *et al.*, 2008b; Mannucci *et al.*, 2008; Ford 2005; Wannamthee *et al.*, 2005). Mais uma vez Ford, em 2005, mostrou que, para os doentes que preenchem os critérios da NCEP ATP III, o risco relativo de desenvolvimento de DM era de 2,99. Numa análise de doentes do *Framingham Heart Study*, a SM associou-se a riscos relativos significativos de desenvolvimento de DM2 de 6,92 nos homens e de 6,90 nas mulheres (Wilson *et al.*, 2005).

Em Portugal, o Estudo Valsim revelou o aumento da prevalência da SM relacionada com a idade, com o índice de massa corporal e com o perímetro abdominal. Este estudo detectou uma importante associação entre factores de risco metabólicos, incluindo a SM, e a ocorrência de DC, AVC e DM (Fiuza *et al.*, 2008).

Sendo esta síndrome constituída por FR-CV conhecidos, em que o efeito dos diferentes factores de risco é sinérgico e multiplicativo, amplificando, de forma considerável, os efeitos de cada um, não é possível muitas das vezes estabelecer uma relação causa-efeito entre estes múltiplos factores de risco e a SM. A SM tem emergido, pois, como um importante distúrbio independente que coloca os doentes num risco aumentado para eventos cardiovasculares e para o desenvolvimento da DM2. A confirmação do impacto destes factores de risco torna óbvia a necessidade de mudanças prioritárias e urgentes na mentalidade da população e nas políticas de saúde.

Objectivos

Pretende-se com esta lição, integrada num programa de pós-graduação em Risco Cardiovascular, fazer uma síntese actualizada do estado do conhecimento sobre a Síndrome Metabólica, tendo em consideração

- . mecanismos fisiopatológicos e suas implicações;
- . determinantes internos e externos;
- . repercussões no estado de saúde do indivíduo;
- . prevenção e tratamento.

Público-alvo

Técnicos de Saúde.

Sumário pormenorizado

Sabe-se que determinados factores de risco no homem parecem agrupar-se em síndromes clínicas, tais como a Ob e a DM2. Especificamente, este agrupamento de factores de risco e a associação com a resistência à insulina levou a que se propusesse a existência de uma única condição fisiopatológica.

No que se refere à SM, o conceito tem sido, desde a sua apresentação, objecto de grande controvérsia, sendo por muitos contestada a sua definição, patogenia, relevância clínica e repercussão terapêutica, não faltando mesmo quem defenda a sua inexistência.

O interesse pela presença de alterações metabólicas interligadas com o fim de aumentar o risco de desenvolvimento de DM2 e DCV não é de hoje.

Há cerca de 250 anos, o médico anatomista italiano Giambattista Morgani demonstrou, pela primeira vez, uma associação positiva entre Ob visceral, HTA, aterosclerose e distúrbios do sono (Crepaldi & Maggi 2006).

Mais tarde, em 1939, Himsworth, na *Goulstonian Lecture do Royal College of Physicians*, em Londres, mostrou que a taxa de absorção da glucose era variável de indivíduo para indivíduo de acordo com a sensibilidade celular à insulina (maior ou menor resistência), sugerindo um dos mecanismos que mais tarde explicaria a patogénese da DM2 (Himsworth 1939).

Nos anos 50, mais propriamente em 1947, o médico francês Vague foi o primeiro a observar que o tipo de Ob que mais se relacionava com as alterações metabólicas da DM2 e das DCV era a Ob andróide (Crepaldi & Maggi 2006).

Uma década mais tarde, Avogaro e Crepaldi atribuíram o nome de “Síndrome Plurimetabólico” à presença simultânea de Ob, HTA e DM. Verificaram que o conjunto destes distúrbios era frequente entre a população e contribuía para um risco cardiovascular acrescido (Crepaldi & Maggi 2006).

Apesar do artigo de Himsworth ter sido publicado em 1939, somente em 1979 De Fronzo, nos Estados Unidos, descreveu uma técnica adequada e precisa para medir

a resistência à insulina, chamando-a de “Teste de Fixação Euglicémica da Insulina”. Essa técnica possibilitou que esse parâmetro fosse estudado de forma mais frequente (De Fronzo *et al.*, 1979).

Em 1988, Reavan, do Departamento de Medicina Cardiovascular da Universidade de Stanford, na Califórnia, chamou a atenção para o facto de alguns factores de risco aparecerem com frequência agrupados em determinados indivíduos. Reaven foi o primeiro a abordar a síndrome numa perspectiva fisiopatológica. Defendia que o conjunto de alterações metabólicas que frequentemente apareciam associadas – nomeadamente HTA, Ob e baixos níveis de HDLc – era consequência de uma prévia diminuição de sensibilidade à insulina. Assim, a resistência à acção da insulina seria o “motor” para o desenvolvimento de alterações metabólicas responsáveis por um risco cardiovascular acrescido. Neste contexto, em 1988 a síndrome passa a ser denominado de “Síndrome X” (Reavan 1988).

Em 1989, Kaplan atreve-se a nomear a referida síndrome pelo termo “Quarteto da morte” (Kaplan 1989), enquanto que, em 1992, Haffner atribui-lhe o nome de “Síndrome da Insulinorresistência” (Haffner *et al.*, 1992).

É em 1993 que Van Gaal atribui o nome de “Síndrome Metabólica” a todas as comorbilidades associadas com a Ob visceral, sendo esta designação actualmente ainda utilizada (Crepaldi & Maggi 2006).

O conceito de SM tem evoluído significativamente na última década, o que se repercutiu na apresentação de múltiplas definições clínicas por diferentes sociedades científicas. Em termos gerais, como já foi amplamente sublinhado, a SM é definida como uma agregação de diversos FR-CV num mesmo indivíduo. Os elementos nucleares para a classificação e diagnóstico da SM são, basicamente, ObA, anomalia do metabolismo glucídico, dislipidemia aterogénica e hipertensão arterial.

A primeira definição oficial de SM foi proposta pela OMS em 1998 (Alberti & Zimmet, 1998). Pela primeira vez foi elaborada uma lista de critérios destinada ao diagnóstico clínico da SM. Esta definição preconiza como ponto de partida a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glucose. Assim, para que a um indivíduo fosse diagnosticado SM, este teria que apresentar

obrigatoriamente como pré-requisito hiperglicémia e/ou insulinoresistência conjuntamente com dois ou mais dos seguintes critérios: ObA, dislipidémia, HTA e microalbuminúria. Neste contexto, tal como Reaven, a OMS considera a insulinoresistência a causa fisiopatológica da SM.

As definições actualmente mais utilizadas na prática clínicas são as propostas pelo NCEP ATP III, *International Diabetes Federation* (IDF) (Alberti *et al.*, 2005) e *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) (Grundy *et al.*, 2005). Apesar das diferenças entre as definições mais utilizadas parecerem pouco significativas, são, de facto, relevantes. O diagnóstico de SM por qualquer uma das definições requer a coexistência de três FR-CV (Cortez-Dias *et al.*, 2007). A NCEP ATP III propõe uma lista de critérios semelhante à proposta pela OMS. O elemento-chave desta nova classificação é a Ob visceral, embora o ATP III não exija a presença de nenhum dos factores de risco. A definição da IDF destaca claramente a complexidade da síndrome, sugerindo que a ObA deva ser o pré-requisito para o seu diagnóstico, sendo os limiares do perímetro abdominal inferiores aos considerados pelo ATP III e ajustados em função da raça, pressupondo deste modo uma relação fisiopatológica entre a quantidade de gordura visceral e a resistência à acção da insulina. Na presença desta, dois dos factores adicionais originalmente listados na definição do NCEP ATP III são suficientes para o diagnóstico. A IDF reconheceu e enfatizou as diferenças étnicas na correlação entre a ObA e os outros factores para a SM. Nas definições da IDF, AHA/NHLBI e na actualização dos critérios NCEP ATP III em 2004 (Grundy *et al.*, 2004) os limiares de glicémia em jejum foram diminuídos de 110mg/dl para 100mg/dl, cumprindo as recomendações da *American Diabetes Association* (ADA, 2004).

Diversos estudos sugerem mesmo que o valor preditivo de diagnóstico poderá aumentar com a conjugação de marcadores de risco cardiovascular emergentes, incluindo a proteína-C reactiva (Ridker *et al.*, 2003; Sattar *et al.*, 2003; Calabro & Yeh 2008; Mahadik *et al.*, 2008; Nakamura *et al.*, 2008; Okosun 2008), a interleucina-6, o factor de necrose tumoral e a adiponectina (Matsuzawa *et al.*, 1999; Kershaw & Flier 2004; Saltevo *et al.*, 2008). Efectivamente, reconhece-se que a agregação de factores

de risco metabólicos é acompanhada de estados pró-trombóticos, como o aumento da concentração de factores pró-coagulantes e anti-fibrinolíticos, alterações da função plaquetar e disfunção endotelial, e de estados pró-inflamatórios, com elevação de proteínas de fase aguda e citocinas pró-inflamatórias (Palomo *et al.*, 2006; Alessi & Juhan-Vague 2008).

Ainda não se estabeleceu uma causa única ou múltiplas causas para o desenvolvimento da SM. No entanto, a hipótese actualmente mais aceite e unificadora para descrever a fisiopatologia da SM é a resistência à insulina, definida como um estado clínico no qual níveis normais ou aumentados de insulina levam a uma resposta biológica deficiente (Haffner *et al.*, 1992; Hanley *et al.*, 2002; Cheal *et al.*, 2004; Petersen *et al.*, 2007). O início da resistência da insulina é anunciado por hiperinsulinémia pós-prandial, seguida de hiperinsulinémia de jejum e, finalmente, hiperglicémia. Este factor, associado à ObA, é o ponto fulcral da patogenia da SM, sendo a dislipidémia aterogénica e a HTA outras das alterações metabólicas relevantes.

A resistência à insulina observa-se com frequência em indivíduos obesos e foi definida como um factor de risco independente para o desenvolvimento quer de DM2 quer de DC (Kaplan 1989; Abate 1996; Howard *et al.*, 1996; Yamashita *et al.*, 1996; Kahnn & Flier 2000). Embora esteja estabelecido que a hiperinsulinémia, a resistência à insulina e outras anomalias metabólicas relacionadas com a Ob se associem de modo significativo à acumulação generalizada de gordura corporal, existem actualmente evidências substanciais de que a distribuição de gordura é importante. A visão de que o tecido adiposo é um simples reservatório para a deposição do excesso de calorías deixou de ser válida há apenas poucos anos. A melhor compreensão da fisiopatologia dos adipócitos veio originar um conceito do tecido adiposo como órgão com capacidade de comunicar metabolicamente com outros sistemas e, desta forma, contribuir para processos que incluem funções de metabolismo energético, funções neuroendócrinas e imunológicas (Ahima & Flier 2000; Lyon *et al.*, 2003; Kershaw & Flier 2004). Existem dados crescentes que demonstraram que o tamanho, a diferenciação e as secreções dos adipócitos são

factores importantes a considerar. A acumulação de gordura na metade superior do corpo, região truncal, ou Ob central, é melhor factor preditivo de morbilidade do que o excesso de gordura na metade inferior do corpo, a denominada Ob do segmento corporal inferior (Yamashita *et al.*, 1996; Ridker *et al.*, 2003; Sattar *et al.*, 2003; Kershaw & Flier 2004; Trujillo & Scherer, 2005; Hanley *et al.*, 2007; Calabro & Yeh 2008; Mahadik *et al.*, 2008; Nakamura *et al.*, 2008; Okosun 2008; Saltevo *et al.*, 2008; Thande & Rosenson 2009).

Já em 1940 Vague observou que indivíduos com Ob andróide estavam mais predispostos ao desenvolvimento de determinadas patologias como DM, HTA e DCV (Crepaldi & Maggi 2006).

Um grande contributo para o desenvolvimento de resistência à insulina é a elevada concentração de ácidos gordos livres (AGL) que são libertados do tecido adiposo. No fígado, determinam um aumento da produção de glucose, triglicéridos e secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). As alterações lipídicas/lipoproteicas consistem na redução acentuada das HDLc e aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDLc) (Lewis & Steiner 1996; Grundy 1999). A resistência à insulina também tem sido associada a partículas LDLc mais pequenas e densas, consideradas mais aterogénicas (Grundy 1997). Os AGL reduzem igualmente a sensibilidade do músculo à insulina, inibindo deste modo a captação de glucose mediada por esta (Boden *et al.*, 1991; Santomauro *et al.*, 1999; Lann & LeRoith 2007). A falta de sensibilidade à insulina parece ser responsável pela hiperinsulinémia, pelo aumento da neoglicogénese hepática e pelo aumento da concentração de glucose. Aumentos na glucose e AGL circulantes induzem maior secreção de insulina, o que resulta numa intensificação da hiperinsulinémia.

Parece também poder encontrar-se uma relação mais ou menos directa entre o efeito da resistência à insulina e a HTA (Grundy *et al.*, 2005). Para além da elevada produção de angiotensinogénio por parte do tecido adiposo visceral (Karlsson *et al.*, 1998), a resistência à insulina poderá estar associada à perda das propriedades vasodilatadoras da insulina, bem como da activação das suas propriedades pró-aterogénicas e hipertensivas (Muniyappa *et al.*, 2007; Vicent *et al.*, 2003; Potenza *et*

al., 2005; Montagnani *et al.*, 2002; Mukai *et al.*, 2007). Por sua vez, a pressão arterial aumentada contribui para a disfunção endotelial e inflamação, componentes intrínsecos quer da patogénese das doenças cardiovasculares quer da SM (Calabro & Yeh 2008; Thande & Rosenson 2009).

De acordo com a OMS, os factores de risco mais importantes para a morbimortalidade relacionada com as doenças crónicas não-transmissíveis são a elevação dos níveis tensionais, a dislipidémia aterogénica, a ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e leguminosas, o excesso de peso ou obesidade, a inactividade física e o tabagismo (The World Health Report 2002; The World Health Report 2006). Cinco desses factores de risco estão relacionados com a alimentação e com a actividade física e três deles têm grande impacto no aparecimento da SM.

A predisposição genética (Groop 2000), a alimentação inadequada (Liese *et al.*, 1998) e a inactividade física (Lakka *et al.*, 2003) estão entre os principais factores que contribuem para o aparecimento da SM, cuja prevenção primária é um desafio mundial contemporâneo, com importante repercussão para a saúde.

A presença de SM é indicativa de risco cardiovascular a longo prazo, mas não permite a estratificação de risco cardiovascular global a curto ou a médio prazo (isto é, risco a 10 anos), para tal estão disponíveis algoritmos de scores de risco cardiovascular (Conroy *et al.*, 2003; Wilson *et al.*, 1998; www.escardio.org/knowledge/decision_tools/heartscore).

À medida que a incidência dos vários factores de risco aumenta, são muitos os tratamentos para as doenças e condições associadas.

Neste contexto, uma abordagem agressiva de doentes com SM deve ser instituída com o objectivo de prevenir ou pelo menos retardar o início de DM2, HTA e DCV (NCEP ATP III 2002; Knowler *et al.*, 2002; Chobanian *et al.*, 2003), baseando-se numa primeira abordagem na modificação do estilo de vida (Deen 2004). A realização de um plano alimentar, com dieta anti-aterogénica para redução do peso, associado a exercício físico são consideradas medidas de primeira escolha para o tratamento da SM (NCEP ATP III 2002; Chobanian *et al.*, 2003). A perda de peso permite uma melhoria em todas as vertentes da SM, associando-se deste modo a

uma redução da mortalidade, em especial da mortalidade cardiovascular. Mesmo pequenas reduções de peso, na ordem dos 5 a 10%, mostram benefício (Rucker *et al.*, 2007). A estratégia para a perda de peso baseia-se na modificação do estilo de vida, com aumento da actividade física regular e redução do consumo calórico. Está provado que esta associação provoca uma redução expressiva do perímetro abdominal com conseqüente diminuição da gordura visceral e que aumenta a sensibilidade à insulina, reduzindo a hiperglicémia e podendo deste modo, prevenir e retardar o aparecimento de DM2. Verifica-se igualmente uma redução na pressão arterial e nos níveis plasmáticos de triglicéridos e um aumento das HDLc (Lipman *et al.*, 1972; Sady *et al.*, 1988; Lamarche *et al.*, 1992; Cox *et al.*, 1999; Houmard *et al.*, 1993; Dela *et al.*, 1994; Zmuda *et al.*, 1998; Whelton *et al.*, 2002; Duncan *et al.*, 2003). A associação da terapêutica medicamentosa justifica-se quando o risco cardiovascular absoluto for elevado ou quando as alterações do estilo de vida forem insuficientes para alcançar os objectivos propostos.

No presente, encontram-se aprovados fármacos que têm como alvo a diminuição dos factores de risco individuais da SM tais como: indutores da perda de peso, hipoglicemiantes, antilipidémicos, anti-hipertensores e antiagregantes plaquetares. Os fármacos indutores da perda de peso actualmente aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) – sibutramina e orlistat – induzem uma melhoria dos diferentes factores de risco metabólicos, mas a redução de peso é muitas vezes moderada (Arterburn *et al.*, 2004; Curran & Scott 2004; Gilles *et al.*, 2007; Rucker *et al.*, 2007). A sibutramina, ao acelerar a sensação de saciedade e ao aumentar a taxa metabólica basal através da inibição da captação de noradrenalina e serotonina foi alvo de um estudo aleatorizado controlado por placebo com 1102 doentes obesos durante 48 semanas. Durante este período verificou-se uma melhoria do perfil lipídico juntamente com a redução ponderal, foi observado igualmente que o regime terapêutico afecta os resultados obtidos (Wirth & Krause 2001). Um novo e promissor indutor de perda de peso é o rimonabant, inibidor da activação endógena do sistema endocanabinoíde. Ao inibir o sistema endocanabinoíde, o rimonabant induz uma redução significativa do peso e uma melhoria dos factores de risco

metabólicos para a DM e DCV em doentes com obesidade generalizada (Van Gaal *et al.*, 2005). Especificamente, o tratamento com rimonabant na dose de 20 mg/dia resultou numa redução da insulina em jejum e da insulinémia às 2 horas, num aumento da concentração de HDLc e numa redução dos níveis plasmáticos de triglicéridos. Foi também sugerido que 50% destes efeitos metabólicos são independentes da perda de peso, sugerindo um efeito sistémico sobre os receptores CB₁ localizados nos tecidos periféricos (Després *et al.*, 2006). Um outro estudo em que foi testado o efeito do rimonabant em doentes dislipidémicos com excesso de peso/obesidade [RIO-lipids] verificou-se uma diminuição de todos os factores de risco metabólicos, ao mesmo tempo que a prevalência de SM em doentes que cumpriam os critérios da ATP III reduziu para cerca de 50% (Després *et al.*, 2005). Adicionalmente, nos doentes tratados com rimonabant evidenciaram-se melhorias noutros marcadores de risco metabólico como, tamanho das partículas de LDL, e dos níveis de proteína-C reactiva.

Nos doentes diabéticos, o controlo da glicémia deve ser rigoroso, tendo como objectivo a obtenção de níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) <6,5% por forma a atrasar o aparecimento de doença microvascular, como a retinopatia e a nefropatia [*American Diabetes Association (ADA 2007) e European Society of Cardiology/European Association for Study of Diabetes (ESC/EASD 2007)*].

Estudos sugerem que as tiazolidinedionas parecem ser um grupo promissor na redução da insulinoresistência. Agonistas do receptor γ ativador da proliferação de peroxissomo nuclear (PPAR γ), activam factores de transcrição nuclear, modulando a expressão de múltiplos genes e aumentando a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina. Para além disso, as tiazolidinedionas melhoram a sinalização insulínica pós-receptor, inibem a lipólise e a produção hepática de glucose. Estão actualmente aprovadas pela FDA duas tiazolidinedionas, a rosiglitazona e a pioglitazona. Uma metanálise recentemente publicada envolvendo 42 ensaios clínicos randomizados em 27 847 doentes, alertou para o possível aumento do risco de EM e mortalidade CV a curto prazo (*follow-up* de 24 a 52 semanas) nos indivíduos submetidos a terapêutica com rosiglitazona (Nissen & Wolski 2007). O estudo PROactive

(Dormandy *et al.*, 2005) associou a pioglitazona a uma redução de EM e AVC. Tanto a pioglitazona como a rosiglitazona foram associadas a uma redução de biomarcadores de inflamação associadas à DCV (Haffner *et al.*, 2002; Pfutzner *et al.*, 2005).

O tratamento da HTA na SM tem como objectivo reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular e renal, além de prevenir o agravamento metabólico, atingindo valores de tensão arterial até ao tolerado na faixa tensional normal [*Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (Chobanian *et al.*, 2003), *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC 2007)]. Estes benefícios podem ser alcançados em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's), antagonistas da angiotensina (ARA II), diuréticos, bloqueadores da entrada de cálcio (BEC) e vasodilatadores directos. O esquema terapêutico nos doentes hipertensos com SM está centrado na redução da PA, utilizando a monoterapia ou a associação de anti-hipertensores. De entre os fármacos anti-hipertensores, nos indivíduos portadores de SM parece haver benefício nos IECA's, nos ARA II e nos inibidores da renina, já que a inibição do sistema renina-angiotensina reduz a incidência da progressão da diabetes em cerca de 25%, e se necessário, a associação de um BEC ou de uma tiazida em baixas doses (ESH/ESC 2007; Andersen *et al.*, 2008).

A hipertrigliceridémia em associação com níveis baixos de HDLc constituem critérios de SM. De acordo com as recomendações da ATP III, o tratamento dos doentes com dislipidémia tem como objectivo principal o controlo dos níveis de colesterol das LDL. O tratamento da hipercolesterolémia centra-se nas medidas não farmacológicas já atrás referidas, complementadas com terapêutica com estatinas se o risco cardiovascular aos 10 anos for elevado ou se as medidas não farmacológicas forem insuficientes. O controlo da dislipidémia aterogénica só assume importância quando são atingidos os objectivos primários propostos (LDLc <100 mg/dl sem DCV e LDLc <70mg/dl – indivíduos com DCV estabelecida). Muitas vezes há necessidade de complementar a acção da estatina com recurso a fármacos que actuem a nível do tubo digestivo como, o ezetrol ou resinas fixadoras de sais

biliares. Assim, o objectivo secundário irá consistir na diminuição dos níveis séricos de triglicéridos TG (<150mg/dl) pela intensificação da terapêutica com estatinas e se necessário a associação de fibratos ou ácido nicotínico (ADA 2007). Os fibratos (Rubins *et al.* 2002) e o ácido nicotínico para além de diminuírem a hipertrigliceridémia, aumentam os valores de HDLc (Canner *et al.* 2006). É importante em todo este processo, tal como já foi referido anteriormente, intensificar as medidas não farmacológicas, uma vez que têm elevada responsabilidade no aumento dos níveis de HDLc.

O uso de ácido acetilsalicílico para prevenção secundária de eventos vasculares está perfeitamente estabelecido. Meta-análises realizadas, utilizando aspirina em doentes de elevado risco, relataram uma redução de episódios vasculares severos em aproximadamente 25% (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Em termos de prevenção primária é discutível o benefício da antiagregação plaquetária nos doentes sem DCV estabelecida. Diversos estudos levados a cabo apresentaram resultados variáveis, pelo que actualmente as guidelines Europeias e Americanas não recomendam terapia antiplaquetária para prevenção primária de DCV, a não ser em doentes diabéticos com um risco substancial de um primeiro episódio vascular e sem um risco específico de hemorragia (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). A indicação para prevenção primária de eventos coronários nos restantes indivíduos com SM depende da estratificação do risco CV global aos 10 anos e não da presença de SM isoladamente. Para a obtenção do efeito terapêutico desejado recomenda-se um intervalo de 30 a 1500 mg/dia. A natureza cumulativa da acetilação da COX-1 plaquetária através da administração de baixas doses repetidas, explica a eficácia clínica de 30 a 50 mg diária de ácido acetilsalicílico. Estudos sugerem que doses superiores a 100 mg não apresentam maior efeito antitrombótico (Patrono *et al.*, 2001; Moreira *et al.*, 2007).

Em conclusão, o reconhecimento da SM como transtorno complexo representado por um conjunto de FR-CV, com elevada incidência e prevalência, é importante e útil do ponto de vista epidemiológico, uma vez que permite a identificação de indivíduos com risco cardiovascular a longo prazo. No entanto, a sua relevância é sobretudo clínica, no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários. Apesar de existir uma grande controvérsia relativamente à definição e critérios de diagnóstico da SM, as definições utilizadas na prática clínica partem do pressuposto de que o reconhecimento da associação de um conjunto de FR-CV num determinado indivíduo seja imperativo para a pesquisa e reconhecimento de outras situações clínicas concretas, permitindo uma estratégia terapêutica mais agressiva e conduzindo a uma pesquisa activa dos diferentes componentes da SM.

É evidente que o ponto-chave da questão é a prevenção do excesso de peso/obesidade, fruto de um estilo de vida que privilegia o binómio alimentação inadequada e inactividade física.

O tratamento da SM é dirigido para os seus componentes metabólicos básicos, tendo como alvo principal o excesso de peso/obesidade, maior responsável pela expressão da resistência à insulina com as suas consequências sobre o metabolismo glucídico, lipídico e valor da pressão arterial. Não existe nenhum substituto para a modificação do estilo de vida no combate à SM.

Estamos, por isso, no meio de uma epidemia em crescendo, que engloba várias variáveis que aumentam drasticamente o risco de DCV e DM2 e que constitui um novo e gigantesco desafio para a saúde pública. Esta nova situação poderá tornar-se crítica.

É urgente a criação de estratégias eficazes de intervenção no desenvolvimento da SM. Esta não é, portanto, uma tarefa apenas para o médico. Só uma conjugação de esforços de todos os Profissionais e Instituições que actuem na área da Saúde e Educação pode tornar esta tarefa eficaz.

Em resumo, o desenvolvimento da SM é uma ameaça para a Saúde Pública em todo o Mundo e está a aumentar numa proporção epidémica.

Bibliografia

Abate N. Insulin resistance and obesity: the role of distribution pattern. *Diabetes Care* 1996; 19: 292-294

Ahima RS & Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *TEM* 2000; 11(8): 327-332

Alberti KG & Zimmet P. Definition, diagnostic and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-553

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-480

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491): 1059-1062

Alessi M & Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 995-1000

American Diabetes Association Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (supp1): S5-S10

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (supp1): S4-S41

Andersen K, Weinberger MH, Egan B et al. Comparative Efficacy and Safety of Aliskiren, An Oral Direct Renin Inhibitor, and Ramipril in Hypertension: A 6-month, Randomized, Double-Blind Trial. *J Hypertens* 2008; 26:589-99.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86

Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramina for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004; 164(9): 994-1003

Boden G, Jadali F, White J, et al. Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *J Clin Invest* 1991; 88: 960-966

Calabro P & Yeh ET. Intra-abdominal adiposity, inflammation, and cardiovascular risk: new insight into global cardiometabolic risk. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 32-38

Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006; 97(4): 477-479

Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, et al. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 1195-1200

Chien KL, Hsu HC, Sung FC, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for coronary heart disease and stroke: an 11-year prospective cohort in Taiwan community. *Atherosclerosis* 2007; 194: 214-221

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003

Correia M, Silva MR, Matos I, et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke* 2004; 35(9): 2048-2053

Cortez-Dias N, Martins S, Fiuza M. Metabolic syndrome: an evolving concept. *Rev Port Cardiol* 2007; 26(12): 1409-1421

Cox JH, Cortright RN, Dohm GL, et al. Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 1999; 86: 2019-2025

Crepaldi G & Maggi S. The metabolic syndrome: a historical context. *Diabetes Voice* 2006; 51: 8-10

Curran MP & Scott LJ. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs* 2004; 64: 2845-2864

De Fronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223

Dela F, Plough T, Handberg A, Petersen LN, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 862-865

Deen D. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2875-2882

do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev* 2008; 9(1): 11-19

Després JP, Lemieux I, Alméras N. Contribution of CB1 blockade to the management of high-risk abdominal obesity. Part II: The Endocannabinoids and Regulation of Energy Balance; The Endocannabinoid System: a Target for Anti-Obesity. *Drugs Int J Obes* 2006; 30: S44-S52

Després JP, Golay A, Sjöström L. Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in PROactive Study [PROspective pioglitAzoneClinical Trial In macroVascular Events]: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289

Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, et al. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003; 26: 557-562

European Society of Cardiology and European Association for Study of Diabetes – Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. 2007

European Society of Hypertension/European Society of Cardiology - Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-1187

Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, et al. Síndrome metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco cardiovascular – Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol* 2008; 27(12): 1495-1529

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Increasing prevalence of metabolic among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-359

Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of metabolic among US Adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449

Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes. Current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008a; 31(9): 1898-1904

Ford ES, Schulze MB, Pischon T, et al. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: finding the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition-Potsdam study. *Cardiovasc Diabetol* 2008b; 12: 7-35

Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-1778

Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-819

Gami A, Witt B, Howard D, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-414

Gilles CL, Abrams KB, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334(7588): 299-302

Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83(1): S39-48

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-2752

Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109(4): 551-556

Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and metabolic syndrom. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-9F

Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2592-2600

Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95: 1-4

Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-684

Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41(6): 715-722

Hanley A, Bowden D, Lynne E, et al. Associations of adiponectina with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2665-2671

Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 2642-2647

Haslam DW & James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366(9492): 1197-1209

Himsworth HP. The mechanism of Diabetes Mellitus I,II,III. *Lancet* 1939; 2: 1-6; 65-68; 118-122

Houmard JA, Shinebarger MH, Dolan PL, et al. Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. *Am J Physiol* 1993; 264: E896-E901

Howard G, O' Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis: The Insulin Resistance Study [IRAS] Investigators. *Circulation* 1996; 93: 1809-1817

Hu G, Qiao Q, Tuomiehto J, et al - DECODE Study Group: Prevalence of metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164(10): 1066-1076

International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality association with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689

Kahn BB & Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-481

Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520

Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 395-3929

Kershaw EE & Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403

Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka H-M, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1279-1286

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JAMA* 2002; 288: 2643-2664

Lamarche B, Despres JP, Pouliot MC, et al. Is body fat loss a determinant factor in the improvement of carbohydrate and lipid metabolism following aerobic exercise training in obese women? *Metabolism* 1992; 41: 1249-1256

Lann & LeRoith. Insulin resistance as the underlying cause of the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007; 91: 1063-1077

Lewis GF & Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19: 390-393

Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998; 20(2): 157-172

Lipman RL, Raskin P, Love T, et al. Glucose intolerance during decreased physical activity in man. *Diabetes* 1972; 21:101-107

Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-2200

Mahadik SR, Deo SS, Mehtalia SD. Relation of C-reactive protein with the component of metabolic syndrome in Asian Indian subjects. *Diabetes Met Syndrome: Clin Res Rev* 2008; 2: 29-35

Mannucci E, Monami M, Creci B, et al. National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions of metabolic syndrome in prediction of diabetes. Results from the Firenze-Bagno A Ropli study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(5): 430-435

Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocytederived bioactive substances. *Ann New York Acad* 1999; 892: 146-154

Montagnani M, Golovchenko K, Kim I, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin endothelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 1794-1799

Moreira JA, Figueiredo IV, Falcão AC. Aspirina como antiagregante plaquetar. Mecanismos de “resistência à Aspirina”. *Lersaúde* 2007; 8: 26-43

Mukai Y, Wang CY, Rikitake Y, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt negatively regulates plasminogen activator inhibitor type 1 expression in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Cir Physiol* 2007; 292: 1937-1942

Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, et al. Cardiovascular action of insulin. *Endocr Rev* 2007; 28: 463-491

Nakamura H, Ito H, Egami Y, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 330-336

Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects--a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007; 24: 464-472

Nissen SE & Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med* 2007; 356(24): 2457-2471

Okosun LS. Metabolic Syndrome and C-reactive protein in American Adults: the impact of abdominal obesity. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2008; 6(4): 289-297

Palomo I, Alarcón M, Moore-Carraco R, et al. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review). *Int J Mol Med*. 2006; 18(5): 969-974

Pan WH, Yeh WT, Weng LC. Epidemiology of metabolic syndrome in Asia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17(1): 37-42

Patrono C, Patrignani P, García Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-out. *J Clin Invest* 2001; 108: 7-13

Petersen KF, Dufour S, Savage DB, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12587-2594

Pfutzner A, Marx N, Lubben G, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1925-1931

Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: 813-822

Qiao Q, Gao WG, Zhang L, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Annals of Clinical Biochemistry* 2007; 44: 232-263

Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, et al. Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to the risk of developing stroke and coronary heart disease in Finnish and Swedish cohorts. *Stroke* 2009; 40: 337-343

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595-1607

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391-397

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162(2): 2597-2604

Rucker D, Padwal R, Curioni C, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194-1199

Sady SP, Cullinane EM, Saritelli A, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol in endurance trained athletes is related to enhanced plasma triglyceride clearance. *Metabolism* 1988; 37: 568-572

Saltevo J, Vanhala M, Kautiainen H, et al. Gender differences in C-reactive protein, interleukin-1 receptor antagonist and adiponectin levels in the metabolic syndrome: a population based study. *Diabet Med* 2008; 25: 747-750

Santomauro AT, Boden G, Silva ME, et al. Overnight lowering of free fatty acids with acipomox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48: 1836-1841

Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalence of metabolic syndrome in the city of Porto. *Rev Port Cardiol* 2004; 23(1): 45-52

Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108(4): 414-419

Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 80: 2522-2525

Thande N & Rosenson R. Vascular biomarkers in the metabolic syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9(3): 2009-215

The DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49: 2837-2846

The World Health Report: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization: Genebra; 2002

The World Health Report: Global strategy on diet, physical activity and health. World Health Organization: Genebra; 2006

The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Heart, Lung and Blood Institute - Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of overweight and Obesity in Adults. 1998

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-3421

Trujillo ME & Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257: 167-175

Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIOEurope study. *Lancet* 2005; 365: 1389-1397

Vicent MA, Montagnani M, Quon MJ. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 279-288

von Hafe P, Lopes C, Maciel MJ, et al. [The clustering of cardiovascular risk factors in the urban population of Porto]. *Acta Med Port* 1998; 11(12): 1059-1064

Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, et al. Metabolic syndrom *vs* Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644-2650

Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analyses of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493-503

Weiss R, Dziura J, Burget TS, et al: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2362-2374

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837-1847

Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrom as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072

Wirth A & Krause J. Long-term weight loss with sibutramina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1331-1339

Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I, et al. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care* 1996; 19: 287-291

Zambom S, Zanoni S, Romanato G, et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality in an Italian elderly population: the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 153-159

Zmuda JM, Yurgalevitch SM, Flynn MM, et al. Exercise training has little effect on HDL levels and metabolism in men with initially low HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 1998; 137: 215-221